

Citation for published version:

Bodoki, L., Budai, D., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z. & Danko, K. 2015, 'Comparison of clinical characteristics and laboratory parameters of patients with dermatomyositis-specific autoantibodies and autoantibody-negative patients', *Orvosi Hetilap*, vol. 156, no. 6, pp. 1451-1459.
<https://doi.org/10.1556/650.2015.30221>

DOI:

[10.1556/650.2015.30221](https://doi.org/10.1556/650.2015.30221)

Publication date:

2015

Document Version

Early version, also known as pre-print

[Link to publication](https://doi.org/10.1556/650.2015.30221)

This is a version of article published in Orvosi Hetilap. Bodoki, L., Budai, D., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., & Danko, K. (2015). Comparison of clinical characteristics and laboratory parameters of patients with dermatomyositis-specific autoantibodies and autoantibody-negative patients. *Orvosi Hetilap*, 156(6), 1451-1459. Available at: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30221>

University of Bath

Alternative formats

If you require this document in an alternative format, please contact:
openaccess@bath.ac.uk

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Absztrakt

Bevezetés: A myositisek a proximális végtagizmok gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. *Célkitűzés:* Szerzők felmérték a dermatomyositis-specifikus antitestek (anti-Mi-2, anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma, anti-nuclear matrix protein 2, anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme, anti-melanoma differentiation-associated gene 5) gyakoriságát egy hazai myositises populációban. Klinikai jellemzőiket és laborparamétereiket összehasonlították myositis-specifikus antitesttel nem rendelkező betegek adataival. *Módszer:* Az autoantitest-meghatározás immunoblottal, illetve immunprecipitációval történt. *Eredmények:* 330 myositises beteg közül 48 dermatomyositis-specifikus autoantitest pozitív beteg adatait dolgozták fel és elemezték retrospektív módon. A vizsgált antitestek összességében ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi tanulmányokban. Megfigyelhető a dermatomyositis-specifikus antitesttel rendelkezők esetén jelentkező akut, súlyosabb izomgyengeséggel járó kezdet, mely a legtöbb esetben jellegzetes bőrtünetekkel társul. *Következtetések:* A myositis-specifikus antitestek meghatározása segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról, segíthet a megfelelő terápia megválasztásában.

Kulcsszavak

myositis, myositis-specifikus autoantitest, anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2

Abstract

Introduction: Myositis is an autoimmune disease characterised by proximal muscle weakness. *Objective:* Aim of the authors was to determine the frequency of dermatomyositis-specific autoantibodies (anti-Mi-2, anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma, anti-nuclear matrix protein 2, anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme, anti-melanoma differentiation-associated gene) in a Hungarian myositis-population and to compare the clinical features with the characteristics of patients without myositis-specific antibodies. *Methods:* Antibodies were detected by immuno-blot and immunoprecipitation. *Results:* Retrospective analysis of clinical findings of the 48 patients with dermatomyositis-specific antibody positivity and the control population has been introduced by revision of the medical history. In general the frequency of these antibodies was lower than in literature. Patients with dermatomyositis-specific autoantibody had more severe muscle weakness and severe skin lesions at the beginning of the disease. *Conclusions:* Antibodies seem to be useful markers for distinct clinical subsets, for predicting the prognosis of myositis and in the therapy-effectiveness.

Keywords

myositis, myositis-specific autoantibody, anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2

CADM = clinically amyopathic dermatomyositis, CAM = daganattal-társult myositis, cN1A = cytosolic 5'-nucleotidase 1A, CK = kreatinkináz, DM = dermatomyositis, GOT = glutamát-oxálacetát transzamináz, GPT = glutamát-piruvát transzamináz, HMGCR = 3-hydroxy-3-metilglutaryl-koenzim A redukáz, IPP = immunprecipitáció, IVIG = intravénás immunglobulin, JDM = juvenilis dermatomyositis, LDH = laktát-dehidrogenáz, MAA = myositis-asszociált antitest, MDA-5 = melanoma differentiation-associated gene 5, MMT = manual muscle test, MSA = myositis-specifikus antitest, NAM = nekrotizáló autoimmun myopathia, NXP2 = nuclear matrix protein 2, PM = polymyositis, RA = rheumatoid arthritis, SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme, scIG = szubkután immunglobulin, sIBM = sporadikus zárványtestes myositis, SRP = signal recognition particle, szignál felismerő részecske, TIF1 γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM), más néven myositisek, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető, krónikus, szisztémás autoimmun betegségek [1]. Többségük az állóképesség tartós csökkenéséhez és mozgáskorlátozottsághoz

vezet. Multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és pathogenezisük nem pontosan ismert. Antitestek minden szisztémás autoimmun betegségben, így myositisek esetén is kimutathatóak [2]. Szerepük fontos a klinikai gyakorlatban. Az egyes antitestek által meghatározott alcsoportok tüneteikben, belső szervi manifesztációikban, terápiára adott válaszukban és prognózisukban eltérnek egymástól. Az IIM-ákban jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani. A myositis-asszociált autoantitestek (MAA) - anti-polymyositis-scleroderma (PM-Scl), anti-Ku, anti-U1, U2, U3-ribonukleoprotein (RNP), anti-SSA/Ro, anti-SSB/La – elsősorban azokban a betegekben mutathatók ki, akik overlap myositisben szenvednek, tehát myositisük más kötőszöveti betegséggel is társul [3-9]. A myositis-specifikus autoantitesteket (MSA) kizárólag myositisben találjuk meg, a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. A MSA-k segítenek az IIM diagnózisának felállításában [10], jelenlétükből következtetni lehet arra, hogy milyen környezeti tényezők állhatnak az adott tünetcsoport kialakulásának hátterében (pl. daganatos betegség, vírusfertőzés, korábbi sztatín kezelés). További jellemzőjük, hogy gyakran több hónappal a betegség klinikai tüneteinek megjelenése előtt kimutathatóak a betegek szérumában, eltűnésük sokszor a remisszió jele. Ezen antitestek segítségével vált lehetővé a myositisek ún. klinikoszerológiai csoportosítása, mely a későbbiekben az egyre adekvátabb és specifikusabb terápia kidolgozásában is segítséget nyújthat. A myositises betegek kb. 38%-a rendelkezik MSA-val [11]. A különböző myositises fenotípusok mind eltérő antitest-pozitivitással jellemezhetőek. Az anti-szintetáz szindróma antitestjei az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-SC, anti-JS, anti-Ha és anti-Zo antitestek [12]. A nekrotizáló autoimmun myopathiával (NAM) társuló antitestek az anti-szignál felismerő részecske (anti-SRP) [13, 14], valamint a nemrégiben azonosított anti-3-hidroxi-3-metilglutaryl-koenzim A reduktáz (anti-HMG-CoA reduktáz) [15] és anti-200/100 antitestek [16]. Az sporadikus zárványtestes myositis (sIBM) első ismert szerológiai markere az anti-MuP44 nevű antitest, melynek antigénje a citoplazmatikus 5'-nucleotidase 1A (cN1A) [17]. A dermatomyositis-specifikus antitestek közé tartoznak a már régóta ismert anti-Mi-2 autoantitest [18], valamint az utóbbi években azonosított anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma (anti-TIF1 γ), anti-nuclear matrix protein (anti-NXP2), anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme (anti-SAE) és anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) autoantitestek.

Jelen tanulmányban célunk volt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott myositises betegek közül a dermatomyositis (DM)-specifikus antitestekkel (anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5) rendelkező betegek adatait összehasonlítani egy korban és nemben illesztett, MSA negatív myositises populáció adataival. Felmértük továbbá az antitestek gyakoriságát a vizsgált myositises populációban. Szignifikáns eltéréseket igazoltunk a polymyositises és a dermatomyositises csoportokat külön vizsgálva, aszerint, hogy rendelkeztek-e DM-specifikus antitesttel vagy MSA negatívak voltak.

Módszer

Adatgyűjtés

A két betegcsoport (DM-specifikus antitesttel rendelkezők, illetve MSA negatívak) klinikai adatait retrospektív módon, a Debreceni Egyetem, Klinikai Központjának MedSolution és e-MedSolution betegadatbázisa segítségével gyűjtöttük.

Autoantitest meghatározás

A perifériás vérminták a myositis szakrendelésén, a kontrollvizsgálatok során kerültek levételre. A felhasználásig -20°C-on tároltuk őket.

Az anti-Mi-2 autoantitest meghatározása membránalapú immunoblot segítségével történt, a gyártó (Orgentec Diagnostika GmbH) utasításai szerint. A vizsgálati eljárás főbb lépései a következők. 1,0 ml mintapuffert kell az inkubációs tálca üregében lévő tesztcsíkra rámeríteni, majd 5 perc hintáztatás után 10 mikroliter beteg-szérumot kell adagolni és 60 percig inkubálni szobahőmérsékleten. A szérum eltávolítása után 2,0 ml mosóoldattal háromszor mosni kell. 1,0 ml enzim-konjugátum hozzáadása után 30 percig kell inkubálni. Ezután az előző lépéshez hasonlóan háromszor kell mosni. 1,0 ml szubsztrátum hozzáadása után 10 perces inkubálás és három mosás következik. A csíkok megszáritása után történik az értékelés [19].

Az anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 kimutatása magyar betegek -20°C-on tárolt mintáiból az angliai Bathban történt, radioaktív izotóppal jelzett fehérje immunprecipitációval (IPP). A vizsgálati eljárás főbb lépései a következők. 10 mikroliter szérumot összekevernek 2 mg protein A Sepharose gyönggyel (Sigma, UK) IPP pufferben (10 mM-os, 8,0 pH-jú Tris-Cl, 500 mM-os NaCl, 0,1 v/v% Igepal) szobahőmérsékleten 30 percig. Ezután hozzáadnak 120 mikroliter [³⁵S] metioninnal jelölt K562 sejt kivonatot. Inkubáció 4°C-on két óráig. Az elegyet TBS pufferes (10 mM-os, 7,4-es pH-jú Tris-Cl, 150 mM-os NaCl) mosás után 50 mikroliter SDS pufferben (Sigma, UK) szuszpendálják. Melegítés után a fehérjéket elválasztják 10%-os SDS polyacrylamide gél elektroforézissel, majd fixálás és szárítás következik. A jelölt fehérjéket autoradiográfiával elemzik [20].

Izomenzimek vizsgálata

Az izomenzimek (kreatinkináz (CK), laktát-dehidrogenáz (LDH), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)) értékeinek meghatározását a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézete végezte.

Izomerő vizsgálat - Manual muscle testing (MMT)

A betegek izomerejét az MMT érték segítségével határoztuk meg. A myositises klinikai tanulmányokban és utánkövetés során is ezt használják az izomerő meghatározására. Korábban egy 5 pontos MMT skálát használtak [21], a legújabb vizsgálatokban 10 pontos MMT skálát használnak [22]. Utóbbi sokkal pontosabban írja le az izomerőt. A Klinikai Immunológia Tanszék myositis szakrendelésén minden esetben 0-tól 10-ig terjedő skálán értékelik a beteg 8 izomcsoportját. Ezek a következők: a nyak flexor izmai, musculus deltoideus, musculus biceps brachii, musculus gluteus maximus, musculus gluteus medius, musculus quadriceps femoris, a csukló extensor izmai és a boka dorsalflexorai. A nyaki flexor izmok kivételével minden izomcsoport mindkét oldalon vizsgálható, így maximálisan 150 pontot adhatunk (MMT150). Ha csak egy oldalon vizsgáljuk az izmokat (megállapodás szerint a jobb oldalon), maximálisan 80 pontot adhatunk (MMT80).

Statisztikai elemzés

A csoportok összehasonlítására kategorikus adatok esetén a Pearson-féle chi-négyzet tesztet használtuk. Kategorikus adatoknál alacsony esetszám ($n \leq 10$) összehasonlítása során a Fisher-féle egzakt tesztnek volt létjogosultsága. Nem kategorikus adatok esetén (CK, LDH, GOT, GPT) a Mann-Whitney tesztet használtuk. A statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük [23].

Eredmények

330 myositises betegünk közül 121 beteg (36,67%) bizonyult MSA pozitívnak. Betegeink klinikopathológiai és a klinikuszerológiai klasszifikációja az 1. ábrán látható.

DM-specifikus autoantitest pozitív betegeink

Betegeink közül 48 beteg volt DM-specifikus antitest pozitív. DM-specifikus antitest pozitív betegeink autoantitest megoszlása a következő volt: 28 anti-Mi-2 pozitív beteg (közülük három esetben az anti-Mi-2 mellett egy másik MSA társulása is megfigyelhető volt); 12 anti-TIF1 γ pozitív beteg; 4-4 anti-NXP2, illetve anti-SAE pozitív beteg. Anti-MDA5 pozitivitás betegeinknél nem fordult elő. DM-specifikus autoantitest pozitív csoportunkban a nő:férfi arány 3:1 volt, az átlagéletkor a betegség kezdetekor 37,81 év volt.

Az anti-Mi-2 csoporton belül kiemelendő, hogy a 14 beteg dermatomyositises (10 felnőtt dermatomyositises és 4 juvenilis dermatomyositises) mellett szintén 14 polymyositises (PM) beteget találtunk. Az anti-TIF1 γ pozitív 12 beteg közül mindössze egy felnőtt polymyositises betegben nem jelentek meg tipikus bőrtünetek. A dermatomyositises csoporton belül a következő kategóriákat különíthettük el: hat felnőtt dermatomyositises, négy juvenilis dermatomyositises és egy juvenilis klinikailag amyopathiás DM-ben (CADM-ben) szenvedő beteg. Két dermatomyositises nőbeteg, egy polymyositises férfibeteg és egy nekrotizáló autoimmun myopathiás nőbeteg tartozott az NXP2 elleni antitesttel rendelkezők csoportjába. Tipikus bőrtünetekkel a két dermatomyositises beteg rendelkezett, a nekrotizáló autoimmun myopathiás beteg szintén mutatott enyhe bőrtüneteket és periorbitális ödémát. Négy, súlyos bőrtüneteket mutató, klasszikus, definitív dermatomyositises betegünk volt anti-SAE pozitív. Egy nőbeteg DM-rheumatoid arthritis (RA) overlap szindrómás volt. Fontos kiemelni a bőrtünetek és az izomtünetek időbeli megjelenésének sorrendjét: mindegyik beteg bőrtünetei néhány héttel megelőzték az izomtünetek megjelenését.

Kontrollcsoport

A DM-specifikus autoantitest pozitív csoport mellett 209 MSA negatív betegünk közül képeztünk egy számban (48 beteg), korban (átlagéletkor a betegség kezdetekor 38,17 év) és nemben (nő:férfi arány 3:1) illesztett kontrollcsoportot. 30 PM-es és 18 DM-es beteg adatait értékeltük ebben a csoportban.

DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink összehasonlítása MSA negatív betegeinkkel

A betegség kezdetén mért MMT értékek jól jellemzik a myositises beteg izomerejét, azt, hogy mennyire korlátozott mozgásában; így a betegség kezdetének súlyosságáról is felvilágosítást nyújtanak. Hasonlóan fontos szempont, hogy az izomenzimek, azon belül elsősorban a CK szérumszintjét kövessük. A DM-specifikus antitesttel rendelkező myositisesek kezdeti MMT értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté (1. táblázat). Ők tehát kezdetben sokkal gyengébbek voltak, mindennapi tevékenységeikben jobban voltak korlátozva. Ennek megfelelően a CK, sőt a többi izomenzim (LDH, GOT, GPT) szérumszintje is szignifikánsan magasabb volt a DM-specifikus antitesttel rendelkezőknél. A kezelés után megállapított MMT értékek esetén már nem volt szignifikáns különbség a két csoport értékei között. A DM-specifikus antitesttel rendelkező csoport esetében ennek megfelelően nagyobb volt az első és utolsó mért MMT érték közötti különbség, bár nem volt szignifikáns.

A klinikai tünetek közül az izomgyengeség fordult elő leggyakrabban: a kontrollcsoportban 100%-ban, az első csoportban pedig 97,92%-ban; az egyedüli kivételt a juvenilis CADM-es beteg jelentette. Kiemelendő, hogy az izomfájdalom a betegség teljes lefolyása során az MSA

negatív csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az antitesttel rendelkezőkben. A legtöbb jellegzetes bőrtünet (arcerythema, heliotrop rash, Gottron-papula, periorbitális ödéma, sál-jel) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a DM-specifikus antitesttel rendelkezők csoportjában. A Gottron-jel, V-jel és mechanikus kéz esetén nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség. Betegeinknél dokumentált, dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek láthatóak a 2. és a 3. ábrán. Megfigyelhettük, hogy mind az arthralgia, mind a definitív arthritis szignifikánsan gyakrabban fordult elő a kontrollcsoportban. A belső szervi manifesztációk közül az alveolitis nem, a definitív tüdőfibrózis viszont szignifikánsan gyakrabban fordult elő a DM-specifikus antitesttel rendelkezők körében.

A kezelés során alkalmazott gyógyszerekben nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. Szteroid kezelésben mindenki részesült, a DM-specifikus antitesttel rendelkezők 34, az MSA negatívak 30 esetben kaptak minimum egy bázisterápiás szert. Ezek közül a két leggyakrabban alkalmazott szer mindkét csoportban a cyclosporin A és a methotrexat volt. Az igen súlyos, több bázisterápiás szerre sem reagáló, immunglobulin kezelésre szoruló betegek számában viszont jelentős különbség mutatkozott. A DM-specifikus antitesttel rendelkezők negyede, míg a kontrollcsoportba tartozók alig több, mint 10%-a igényelt ilyen kezelést; ugyanakkor ez az eltérés statisztikailag nem adott szignifikáns különbséget. Az immunglobulin kezelésre különösen a juvenilis betegek reagáltak kitűnően – mindkét csoportban. Egy kontrollcsoportba tartozó felnőtt PM-es nőbeteg esetén az intravénás immunglobulin (IVIg) kezelés nem járt sikerrel, ebben az esetben a szubkután immunglobulin (scIg) terápia hozott javulást. Az antitesttel rendelkezők közül egy juvenilis dermatomyositises és egy RA-es betegnek, a kontroll csoportban egy juvenilis dermatomyositises betegnek volt szüksége rituximab kezelésre, mely minden esetben jó hatékonyságú volt.

A PM-es, illetve DM-es betegek összehasonlítása DM-specifikus antitest pozitivitás alapján

Külön vizsgálva a polymyositises csoportot (2. táblázat), a DM-specifikus antitesttel rendelkezők között 16, a kontrollcsoportban 30 PM-es beteget találtunk. Hasonlóan az előző csoportosításhoz, a DM-specifikus antitesttel rendelkező myositisisek kezdeti MMT értéke itt is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté. Az utolsó mért MMT értékben itt sem volt különbség, ugyanakkor itt már az MMT változás mértéke is szignifikáns volt. A két csoport közötti különbség a kezdeti CK értékekben is megmutatkozott. A klinikai tünetek közül a tüdőfibrózis a kontrollcsoportban nem fordult elő, míg az antitesttel rendelkezőknél közel 20%-ban jelen volt.

Külön vizsgálva a dermatomyositises csoportot (3. táblázat), a DM-specifikus antitesttel rendelkezők között 31, a kontrollcsoportban 18 dermatomyositises beteget találtunk. Hasonlóan az előző csoportosításokhoz, a DM-specifikus antitesttel rendelkező myositisisek kezdeti MMT értéke itt is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté. Az előzőektől eltérően ez a szignifikáns különbség az utolsó mért MMT értékek között is megmaradt, ennek megfelelően az MMT változásban nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető. A klinikumban az izomfájdalom szignifikánsan gyakoribb volt az MSA negatívak között, továbbá a bőrfekély megjelenésében mutatkozott szignifikáns különbség.

Megbeszélés

Gyakorisági mutatók az irodalmi adatok tükrében

A vizsgált antitestek más munkacsoportok által, teljes myositises populációban mért gyakorisági eredményei és a saját adataink szerepelnek a 4. táblázatban. Anti-Mi-2 esetén a legtöbb cikk kevesebb, mint 10%-ot említ, nálunk 8,48% volt az arány. Az anti-SAE esetén a

források minden esetben kevesebb, mint 5%-ról írnak, mi is ennek megfelelő eredményt kaptunk (1,21%). Az anti-TIF1 γ és anti-NXP2 antitestek ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar myositises populációban, mint a nemzetközi kohort vizsgálatokban. Anti-MDA5 autoantitest nem fordult elő 330 myositises betegünknel.

Dermatomyositis-specifitás az egyes antitestek esetén

A tankönyvi adatok és a legtöbb tanulmány is azt mutatja, hogy az anti-Mi-2 pozitivitás elsősorban dermatomyositisszel társul [37]. Több kohortban igazolták, hogy az anti-Mi-2 pozitív myositiseseben DM-túlsúly jellemző [26, 27, 28, 35]. Egy dél-európai betegeken végzett tanulmányban az anti-Mi-2 pozitivitás csak dermatomyositisben volt jelen [28]. Vannak ugyanakkor olyan tanulmányok is, melyek szerint az anti-Mi-2 pozitív betegek nem alkotnak külön, homogén alcsoportot a myositises populáción belül [38]. Mint eredményeinkből kitűnik, mi az utóbbi adatokat tudjuk megerősíteni. 28 anti-Mi-2 pozitív betegünköl 14 dermatomyositis és szintén 14 polymyositis beteg volt. Míg más munkacsoportok eredményei alapján polymyositis betegeben anti-Mi-2 pozitivitás ritkán fordul elő, nálunk ez 171 esetöl 14 betegben is detektálható volt. Betegeink körében az anti-Mi-2 pozitív antitest tehát nem volt dermatomyositis-specifikus. Az anti-TIF1 γ valódi DM-specifikus antitestnek bizonyult, mindössze egy polymyositis esetünk volt. Az anti-NXP2 pozitívak esetén is dominált a dermatomyositis: a négy beteg közül három mutatott tipikus bőrtüneteket, bár egyikük a szövettan szerint nekrotizáló autoimmun myopathiás volt. Eredményeink szerint ugyancsak DM-specifikus antitest az anti-SAE, mely négy, igen súlyos kezdetű dermatomyositis esetet jelentett.

DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink összehasonlítása MSA negatív betegeinkkel

Az anti-Mi-2 [37] esetében ismert a többnyire akut kezdet, erős bőrtünetekkel és izomgyengeséggel. Hasonló erős bőrtüneteket és súlyos kezdetet írtak le a vizsgált antitestek közül az anti-SAE esetén is [39]. Vizsgálatunkban megfigyeltük továbbá, hogy anti-SAE pozitivitás esetén betegeink súlyos kezdeti izomgyengesége néhány héttel a bőrtünetek után jelentkezett. Az anti-TIF1 γ és anti-NXP2 esetén hasonló, a betegség kezdetére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre az irodalomban. Esetünkben a vizsgált négy antitest valamelyikével rendelkező betegek MMT értéke alacsonyabb volt, továbbá izomenzim értékei szignifikánsan magasabbak voltak; ez súlyosabb kezdetet jelez, mint az antitesttel nem rendelkezők esetén. Ugyancsak ismert, hogy az anti-Mi-2 és az anti-SAE a kezdeti súlyos bőr- és izomtünetek után terápiára jól reagál. 48 DM-specifikus antitesttel rendelkező beteg adatait elemezve láttuk, hogy a kezelés után az izomerőben mért különbségek eltűntek, szignifikáns különbség nem volt a két csoport között. Megjegyzendő, hogy a kezdeti izomfájdalom éppen az izomgyengeséggel ellentétesen jelentkezett: a kontrollcsoportban volt gyakoribb (közel 70%), ami szignifikáns eltérést eredményezett a két csoport között.

A legtöbb bőrtünet esetén szignifikáns eltérés mutatkozott: a kontrollcsoportban kisebb arányban jelentek meg a bőrtünetek. Ismert, hogy speciális bőrtünetek, például kután fekélyek az anti-TIF1 γ és anti-SAE esetén gyakoribbak [25]. Ennek megfelelően ebben a tünetben szignifikáns különbség jelentkezett. A kontrollcsoportban fekély nem fordult elő, az antitesttel rendelkezőknél hét esetben is megfigyelhető volt (2 anti-Mi-2, 4 anti-TIF1 γ és 1 anti-SAE pozitív betegben). A szintén speciális bőrtünetek közé tartozó calcinosis az anti-NXP2 pozitívak körében gyakori [40]. A kontrollcsoportban calcinosis nem fordult elő, az antitesttel rendelkezőknél három esetben jelent meg, de ez nem jelentett statisztikailag szignifikáns különbséget. Régóta ismert továbbá, hogy az arthritis, arthralgia anti-Mi-2 pozitivitás esetén ritkább, mint anti-Jo-1 pozitivitás, illetve anti-Mi-2 negativitás esetén. Az összes DM-

specifikus antitesttel rendelkező betegünket vizsgálva szignifikáns különbség mutatkozott mind az arthralgia, mind az arthritis tekintetében; az MSA negatív betegekben gyakrabban fordult elő ez az extramuszkuláris érintettség.

Fontos még kiemelni a rákkal-asszociált myositis kérdését, különösen két antitest esetén. Az anti-TIF1 γ és anti-NXP2 közös jellemzője az életkor szerinti tüneti különbségek megjelenése. Gyermekesek esetén elsősorban az előzőekben említett fekélyek, illetve anti-NXP2 esetén calcinosis megjelenése gyakori. Felnőtteknél – mindkét esetben – a klasszikus, súlyos bőrtünetek mellett a daganattal való társulás figyelhető meg [41, 42]. Ez nálunk 5 anti-Mi-2 pozitív, 2 anti-TIF1 γ pozitív és 2 anti-NXP2 pozitív felnőtt betegben volt megfigyelhető. Bár jelentős különbség volt a két csoport között, de ez nem volt szignifikáns. A terápiás összehasonlításból az immunglobulin alkalmazására kell kitérnünk. Közel szignifikáns volt a különbség: az összes DM-specifikus antitesttel rendelkező beteg 25%-ában kellett alkalmaznunk immunglobulint. Az ebbe a csoportba tartozó juvenilis betegek 50%-ában alkalmaztuk a szert, minden esetben jó effektivitással.

A PM-es, illetve DM-es betegek összehasonlítása DM-specifikus antitest pozitivitás alapján

Polymyositisek esetén a kezdeti, illetve az utolsó mért MMT értékek hasonló tendenciát mutattak, mint a teljes összehasonlítás során. Dermatomyositisek betegekre lebontva a csoportokat láthattuk, hogy az antitesttel rendelkező dermatomyositisek csoportjában nem sikerült olyan nagymértékű változást előidézni a kezeléssel, hogy az megjelenhetett volna szignifikáns különbségként a kontrollcsoportéhoz képest. Ennek ellenére mindkét csoport – izomerejét tekintve – jól reagált a terápiára.

Konklúzió

Munkánkból látható, hogy az MSA-k, jelen esetben a DM-specifikus antitestek meghatározása a betegség kezdetén segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról is. Jelenleg azonban a legtöbb kórház autoimmun paneljében csak az anti-Jo-1 szerepel. Így egy negatív eredmény sokszor jelentheti, hogy egyéb antitestek jelen vannak a szérumban. Ebben segít a hazánkban is elérhető immunoblot technika, mely már az anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2, anti-SRP és néhány myositis-asszociált antitest kimutatását is lehetővé teszi. A vizsgálatban tárgyalt többi antitest kimutatására nincsenek a kereskedelembe elérhető tesztek. Ezekre specifikus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) teszteket már kifejlesztettek, de még nincsenek a rutin diagnosztika számára validálva. Ezért fontos az immunprecipitáció, mely jelenleg a „gold-standard” vizsgálatnak tekinthető, de rendkívül drága és világszerte csak néhány laboratóriumban elérhető [25].

Vizsgálatunkban először írtuk le magyar myositises populációban a DM-specifikus antitesttel rendelkező betegek gyakorisági mutatóit. Összességében ezek az antitestek – az anti-Mi-2, illetve anti-SAE kivételével – ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi munkákban. Összehasonlítottuk a DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink bőrtüneteit, izomtüneteit, daganattal való társulásának gyakoriságát egy MSA negatív kontrollcsoport hasonló mutatóival. Felhívjuk a figyelmet a DM-specifikus antitesttel rendelkezők esetén megfigyelhető akut, súlyos izomgyengeséggel járó kezdetre, mely a legtöbb esetben jellegzetes bőrléziókkal is társul. A myositis-specifikus antitestek meghatározása segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról, segíthet a megfelelő terápia megválasztásában.

Irodalomjegyzék

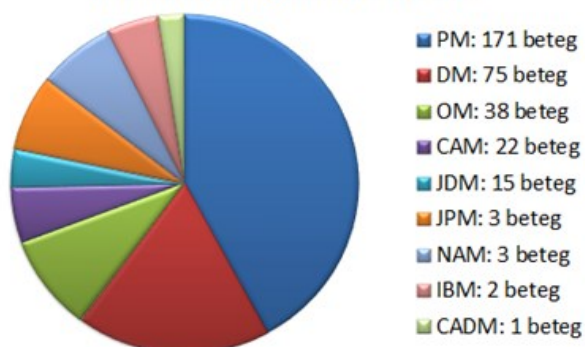
1. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Martínez MA, et al. Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 Jun;11(6):737-747.
2. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):367-371.

3. Takeda Y, Wang GS, Wang RJ, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using isolated (U) small nuclear ribonucleoprotein polypeptides as antigens to investigate the clinical significance of autoantibodies to these polypeptides. *Clin Immunol Immunopathol* Feb 1989;50(2):213–230.
4. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, et al. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* May 2006;39(3):249–253.
5. Váncsa A, Csípo I, Németh J, et al. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int* Jul 2009;29(9):989–994.
6. Wang J, Satoh M, Kabir F, et al. Increased prevalence of autoantibodies to Ku antigen in African American versus white patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* Oct 2001;44(10):2367–2370.
7. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, et al. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J Rheumatol* Mar 1999;26(3):563–567.
8. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol* Jul 2002;29(7):1393–1397.
9. Mohanna M, Distler O, Sprott H, et al. Skin lesions in anti-Pm-Scl-70 positive systemic sclerosis-dermatomyositis overlap syndrome improve during local PUVA phototherapy. *Eur J Dermatol*. 2013 Sep-Oct;23(5):730-731.
10. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:475–481.
11. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb;60(2):116-123.
12. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. Apr 3, 2014 [pii: S1568-9972(14)00101-3].
13. Liang C, Needham M, Necrotizing autoimmune myopathy *Current Opinion in Rheumatology* 2011 Nov, 23(6):612-619.
14. Bodoki L, Vincze M, Hortobágyi T, et al. [Necrotizing autoimmune myopathy]. [Article in Hungarian] *Orv Hetil*. 2012 Sep 23;153(38):1502-7. doi: 10.1556/OH.2012.29450.
15. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*. 2014 May;93(3):150-157.
16. Christopher-Stine L, Casciola Rosen L, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immunemediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010. Sep;62(9):2757-2766.
17. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73:397-407.
18. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1985 Jul;28(7):796-803.
19. ORGENTEC Diagnostika GmbH Myositis plus Instruction for use. Available from: http://www.orgentec.com/products/pdfs/IFU_ELISA_Blot_EN/ORG%20760_IFU_EN_QM113220_2012-11-27_1.1.pdf
20. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):324-328.
21. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:465–472.

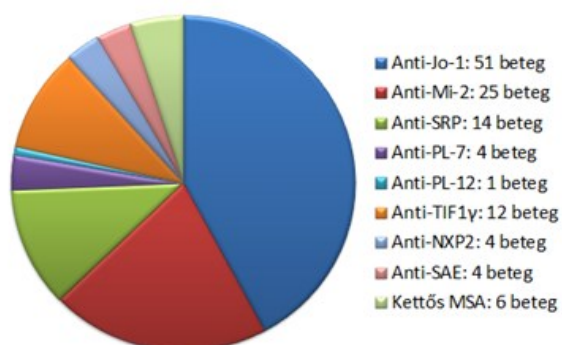
22. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. Muscles: testing and function. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993.
23. Somogyi, B., Trón, L. (2010): Biometriai alapfogalmak. Debreceni Egyetemi Kiadó. 41-61.
24. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 18;13(2):209.
25. Tansley SL, Betteridge ZE, McHugh NJ. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):772-777.
26. Cruellas MG, Viana Vdos S, Levy-Neto M, et al. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jul;68(7):909-914.
27. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther*. 2013 Apr 4;15(2):R48.
28. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct 15;55(5):791-798.
29. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682–3689.
30. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:710–713.
31. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R97.
32. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1621–1625.
33. Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, et al. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods* 2012;384:128–134.
34. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res*. 2014;2014:290797.
35. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2011 Apr;147(4):391-398.
36. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):25-34.
37. Dankó K. Gyulladásos izombetegségek. In: Klinikai immunológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. (Szerk: Czirják L.). 2006, 178–190.
38. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):242-245.
39. Peixoto D, Costa J, Ferretti M, et al. New autoantibodies and their clinical associations in juvenile myositis - a systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2013 Oct-Dec;38(4):234-241.
40. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, et al. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol*. 2014 Jul;150(7):724-729.

41. Fujimoto M. [Myositis-specific autoantibodies]. [Article in Japanese] Brain Nerve. 2013 Apr;65(4):449-460.
42. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, et al. Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. Autoimmun Rev. 2014;13:1211-1219.

Klinikopathológiai csoportosítás



Klinikuszerológiai csoportosítás



1. ábra 330 myositises betegünk klinikopathológiai és klinikoszerológiai klasszifikációja.

(Rövidítések: CADM = clinically amyopathic dermatomyositis, CAM = cancer-associated myositis, daganattal-társult myositis, DM = dermatomyositis, IBM = inclusion body myositis, zárványtestes myositis, JDM = juvenile, juvenilis dermatomyositis, JPM = juvenile, juvenilis polymyositis, MSA = myositis-specifikus antitest, NAM = necrotizing autoimmune myopathy, nekrotizáló autoimmun myopathia, NXP2 = nuclear matrix protein 2, OM = overlap myositis, PM = polymyositis, SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme, SRP = signal recognition particle, szignál felismerő részecske, TIF1 γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma)



2. ábra Jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A. Gottron-papula. B. Gottron-jel. C. Periunguális teleangiectasia.
(Bodoki Levente dr. saját anyagából)



3. ábra Jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A. Lineáris erythema a felkaron. B. Arcerythema és periorbitális ödéma. C. V-jel és sál-jel.
(Bodoki Levente dr. saját anyagából)

<i>MMT értékek és izomenzimek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív csoport</i>	<i>MSA negatív csoport</i>	<i>P érték</i>
Kezdeti MMT80	41,54±13,87	53,19±12,54	<0,001
Utolsó mért MMT80	64,31±17,58	68,94±13,7	0,173
MMT változás	22,77±18,1	15,75±13,79	0,088
Kezdeti CK	5402,92±10213,48	2086,06±4415,47	0,001
Kezdeti LDH	1539,5±3114,36	644,71±634,6	0,006
Kezdeti GOT	173,35±371,28	56,23±65,32	0,046
Kezdeti GPT	97,75±112,45	52,46±60,8	0,018
<i>Klinikai tünetek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív csoport n=48 (%)</i>	<i>MSA negatív csoport n=48 (%)</i>	<i>P érték</i>
Izomfájdalom	23 (47,92)	33 (68,75)	0,038
Arcerythema	28 (58,33)	18 (37,5)	0,041
Heliotrop rash	25 (52,08)	15 (31,25)	0,038
Gotttron-papula	26 (54,17)	16 (33,33)	0,04
Gotttron-jel	22 (45,83)	14 (29,17)	0,092
Periorbitális ödéma	11 (22,92)	4 (8,33)	0,049
V-jel	18 (37,5)	10 (20,83)	0,072
Sál-jel	17 (35,42)	7 (14,58)	0,018
Mechanikus kéz	5 (10,42)	6 (12,5)	0,749
Szekunder Raynaud-szindróma	16 (33,33)	17 (35,42)	0,83
Calcinosis	3 (6,25)	0	0,242
Cutan fekély	7 (14,58)	0	0,012
Arthritis	9 (18,75)	20 (41,67)	0,014
Arthralgia	25 (52,08)	35 (72,92)	0,035
Dysphagia	21 (43,75)	17 (35,42)	0,404
Alveolitis	9 (18,75)	6 (12,5)	0,399
Fibrózis	8 (16,67)	1 (2,08)	0,031
Szívérintettség	3 (6,25)	3 (6,25)	1
CAM	9 (18,75)	4 (8,33)	0,136
<i>Kezelés</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív csoport n=48 (%)</i>	<i>MSA negatív csoport n=48 (%)</i>	<i>P érték</i>
Szteroid	48 (100)	48 (100)	-
Cyclosporin A	21 (43,75)	13 (27,08)	0,088
Cyclophosphamid	12 (25)	8 (16,67)	0,315
Methotrexat	16 (33,33)	16 (33,33)	1
Chloroquine	6 (12,5)	9 (18,75)	0,399
Azathioprine	12 (25)	11 (22,92)	0,811
Immunglobulin	12 (25)	5 (10,42)	0,061
Biológiai terápia	2 (4,17)	1 (2,08)	1

1. táblázat Dermatomyositis-specifikus antitesttel rendelkező myositis-esek és myositis-specifikus antitest negatív betegek összehasonlítása

(Rövidítések: CAM: = cancer-associated myositis, daganattal-társult myositis, CK = kreatinkináz, DM = dermatomyositis, GOT = glutamát-oxálacetát transzamináz, GPT = glutamát-piruvát transzamináz, LDH = laktát-dehidrogenáz, MMT = manual muscle testing, MSA = myositis-specifikus autoantitest)

<i>MMT értékek és izoenzimiek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív PM-es csoport</i>	<i>MSA negatív PM-es csoport</i>	<i>P érték</i>
Kezdeti MMT80	43,06±10,8	53,97±12,33	0,004
Utolsó mért MMT80	64,06±15,16	65,37±15,18	0,637
MMT változás	21±14,23	11,4±12,5	0,041
Kezdeti CK	3062,88±3545,54	1755,57±3769,12	0,018
Kezdeti LDH	2036,19±5129,42	561,47±507,31	0,193
Kezdeti GOT	95,25±140,83	53,53±75,62	0,426
Kezdeti GPT	99±111,56	52,43±70,13	0,258
	<i>DM-specifikus antitest pozitív PM-es csoport n=16 (%)</i>	<i>MSA negatív PM-es csoport n=30 (%)</i>	
Fibrózis	3 (18,75)	0	0,037

2. táblázat MMT értékek és izoenzimiek polymyositisek esetén

(Rövidítések: CK = kreatinkináz, DM = dermatomyositis, GOT = glutamát-oxálacetát transzamináz, GPT = glutamát-piruvát transzamináz, LDH = laktát-dehidrogenáz, MMT = manual muscle testing, MSA = myositis-specifikus autoantitest, PM = polymyositis)

<i>MMT értékek és izoenzimiek</i>			
	<i>DM-specifikus antitest pozitív DM-es csoport</i>	<i>MSA negatív DM-es csoport</i>	<i>P érték</i>
Kezdeti MMT80	39,94±14,75	51,89±12,37	0,003
Utolsó mért MMT80	64,26±19,19	74,89±8,12	0,042
MMT változás	24,32±19,87	23±13,061	0,959
Kezdeti CK	6663,52±12348,68	2636,89±5399,4	0,031
Kezdeti LDH	1285,48±1357,04	783,44±801,08	0,13
Kezdeti GOT	216,32±447,94	60,72±44,81	0,340
Kezdeti GPT	97,39±116,55	52,5±42,77	0,097
	<i>DM-specifikus antitest pozitív DM-es csoport n=31 (%)</i>	<i>MSA negatív DM-es csoport n=18 (%)</i>	<i>P érték</i>
Izomfájdalom	13 (41,93)	13 (72,22)	0,041
Bőrfekély	7 (22,58)	0	0,038

3. táblázat MMT értékek és izoenzimiek dermatomyositisek esetén

(Rövidítések: CK = kreatinkináz, DM = dermatomyositis, GOT = glutamát-oxálacetát transzamináz, GPT = glutamát-piruvát transzamináz, LDH = laktát-dehidrogenáz, MMT = manual muscle testing, MSA = myositis-specifikus autoantitest)

<i>Autoantitestek</i>	<i>Más munkacsoportok eredményei, irodalmi adatok</i>				<i>Saját eredmény</i>
Anti-Mi-2	<10% Betteridge [24, 25]	8,1% Cruellas [26]	34,74% Petri [27]	6,82% Selva-O'Callaghan [28]	8,48%
Anti-TIF1 γ	13-21% Betteridge [24, 25]	20,9% Targoff [29]			3,64%
Anti-NXP2	1,6-17% Betteridge [24, 25]	1,58% Ichimura [30]	17,24% Ceribelli [31]		1,21%
Anti-SAE	<5% Betteridge [24, 25]	4,14% Betteridge [32]	3,85% Tarricone [33]		1,21%
Anti-MDA5	13-35% Betteridge [24, 25]	12% Labrador-Horrilo [34]	11% Hamaguchi [35]	13% Florentino [36]	0%

4. táblázat A vizsgált antitestek más munkacsoportok által, teljes myositises populációban mért gyakorisági eredményei és a saját adataink

(Rövidítések: MDA-5 = melanoma differentiation-associated gene 5, NXP2 = nuclear matrix protein 2, SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme, TIF1 γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma)